Aus der neurologischen Poliklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. Robert BING

Die Wandlungen in der pathogenetischen Auffassung der multiplen Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Abrams Beris GLIKS
von Saldus (Lettland)

PHILOGRAPHISCHER VERLAG
Dr. E. Waldstein
Basel 1939

Aus der neurologischen Poliklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. Robert BING

Die Wandlungen in der pathogenetischen Auffassung der multiplen Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Abrams Beris GLIKS
von Saldus (Lettland)

PHILOGRAPHISCHER VERLAG
Dr. E. Waldstein
Basel 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Robert B i n g.

Tag der Promotion: 8. Juli 1939.

Es gibt keine andere Erkrankung des Zentralnervensystems, die hinsichtlich der Auffassung ihres Wesens, ihrer Aetiologie und Pathogenese im Laufe der Jahre eine so tiefgreifende Wandlung erfahren hat, wie die multiple Sklerose.

Trotzdem der pathologisch-anatomische Zustand der multiplen Sklerose schon seit den dreissiger Jahren des vorigen Jahrhunderts bekannt war, erklärten noch im Beginn der Sechzigerjahre manche Kliniker, dass die Krankheit klinisch keine wesentliche Bedeutung habe, eine verhältnismässig seltene Krankheit sei und keinen charakteristischen Verlauf zeige. Heute dagegen wissen wir, dass diese Krankheit nach den luetischen Affektionen die häufigste aller organischen Krankheiten des Zentralnervensystems ist und zu äusserst prägnanten Symptomenkomplexen führt.

Die erste Abbildung und Beschreibung der multiplen Sklerose finden wir im Atlas von C r u v e i l h i e r, wie auch in den Beschreibungen von R i n d f l e i s c h, R o k i t a n s k y, V a l e n t i n e r, u. a. Drei bekannte Symptome der multiplen Sklerose: Intentionstremor, Nystagmus und skandierende Sprache wurden als Kriterien des C h a r c o t' s c h e n Typus der multiplen Sklerose im Jahre 1862 zusammengefasst. Heute werden nach B i n g zu diesen «Kardinalsymptomen» auch noch die Spastizität der Beine und der Verlust der Bauchdecken-Reflexe gezählt.

Der obengenannte von C h a r c o t urgierte Symptomenkomplex war, wie viele Autoren sich äusserten, ein Hindernis für die weitere Erforschung der multiplen Sklerose. Man war der Ansicht, dass die erwähnte Symptomentrias zur Diagnose des Leidens unerlässlich sei. Erst später gelangte man zur Erkenntnis, dass die «klassischen» Formen der multiplen Sklerose nur einen sehr geringen Teil der Gesamtfälle umfassen, und dass diese Krankheit sich durch einen Formenreichtum auszeichnet, durch welchen, neben den klassischen Formen, unter anderem auch solche rudimentärer Art vorkommen. Nach Untersuchungen von S e y d e w i t z fand sich die Charcot Trias nur bei 5% aller seiner 720 behandelten Fälle. Zu etwas höheren Prozentziffern (10—15%) sind B i n g und M a r b u r g gekommen. Auch die Art und Weise des Beginns der multiplen Sklerose variiert in weiten Grenzen. So kann ein apoplektiformer oder epileptiformer Anfall aus scheinbar vollständigem Wohlbefinden den Anfang der Krankheit markieren, oder es stellen sich in unmerklicher Weise, im Verlauf von Monaten oder sogar Jahren, Müdigkeit, Schwäche,

Steifigkeit in den Beinen, Parästhesien der Extremitätenenden, allmählich zunehmende koordinationsförmige Störungen an Händen und Füssen, Schwierigkeiten beim Urinieren ein, bis schliesslich der Patient gezwungen ist, ärztliche Hilfe aufzusuchen.

Bei vielen Patienten können wir sogenannte «vorpostenartige Erscheinungen» auftreten sehen. Zu diesen «vorpostenartigen Erscheinungen» gehören die Neuritis optica retrobulbaris, die Augenmuskellähmungen, vorübergehende leichte Spastizität der Beine und transitorische Blasenstörungen. Die Krankheit neigt zu langen Intermissionen des Leidens, und der Kranke macht manchesmal lange den Eindruck einer vollständig gesunden Person. Dann aber kann relativ rasch eine schwere und symptomenreiche multiple Sklerose zur Entwicklung gelangen. Dieser Verlauf führte manche Autoren zu dieser Ueberzeugung, es könnte sich um chronisch-rezidivierende Entzündungsvorgänge handeln. Es wurden die verschiedensten in der Anamnese der Polysklerotiker vorkommenden akuten Infektionskrankheiten mit der später in Erscheinungen tretenden multiplen Sklerose in Zusammenhang gebracht.

1. Der Erste, der auf die Bedeutung der Infektionskrankheiten für das Zustandekommen der multiplen Sklerose hingewiesen hat, war Marie im Jahre 1884. Er brachte sämtliche Infektionskrankheiten in ursächlichen Zusammenhang mit der multiplen Sklerose. So wurde vorhergegangene Erkrankung an Typhus, Variola, Morbilli, Scarlatina wie auch Influenza, Diphtherie, Erysipel u. a. angeschuldigt. Auch Pertussis, Pneumonie, Sepsis puerperalis wurden als Vorläufer des später in Erscheinung tretenden organischen Nervenleidens, der multiplen Sklerose betrachtet. Die Hauptvertreter dieser Ansicht waren ausser Marie noch Oppenheim, von Leyden, Schultze, Berger u. a. Immerhin waren die Meinungen der Autoren über die Berechtigung, ob und wie weit ein ursächlicher Zusammenhang zwischen solchen Infektionen und ersten Erscheinungen der multiplen Sklerose anzunehmen sei, sehr verschieden, besonders wenn als Masstab der Zeitfaktor diente. So wollte z. B. Berger nur jenen Fällen eine Beweiskraft zusprechen, bei denen zwischen der akuten Infektion und dem Auftreten der ersten neuralen Symptome ein Zeitraum von nicht mehr als 2—3 Monaten lag.

In neuerer Zeit tauchte diese Theorie im Sinne der «Focal infection» auf. H. Pässler betont, dass schon abgesehen von der histologischen Entwicklung der sklerotischen Herde aus einer primären akuten Gewebsschädigung mit reaktiver Entzündung, das Auftreten von Fiebererscheinungen bei akutem Verlauf des Leidens, oder auch schon bei einzelnen, akuten Schüben, ebenso eine leichte entzündliche Veränderung des Liquors für einen infektiösen Ursprung spricht.

Bei dem endlosen Verlauf des Leidens muss man an einen chronischen Infekt denken, z. B. an chronische Tonsillitis, Zahnwurzelerkrankungen, Alveolarpyorrhöe. Es ist aber nicht wahrscheinlich, dass das infektiöse Virus dauernd im Zentralnervensystem etwa in den anatomischen Krankheitsherden vorhanden sei, sondern anzunehmen ist eine hämatogene Entstehung der Herde bei immer wiederholten Einbrüchen des Erregers von einem latenten chronischen Herd aus in die Blutbahn. Das rasche, selbst plötzliche Auftreten der einzelnen Schübe, die in ganz kurzer Zeit ihren Höhepunkt erreichen, um sich im Gegenteil stets allmählich zurückzubilden, lässt an einen Keim denken, der hämatogen in das Zentralnervensystem gelangt, an seiner Haftstelle rasch zugrunde geht, wobei die dabei frei werdenden Endotoxine das Gewebe schädigen. Mit der Ausbildung der durch die Gewebsschädigung bedingten reaktiven Entzündung ist sehr schnell der Höhepunkt der anatomischen und klinischen Herdentwicklung erreicht.

Pässler behauptet, dass er bei seinen in den letzten Jahren beobachteten 20 Fällen bei allen chronische Infektionsherde feststellen konnte.

2. Die Infektionstheorie wurde besonders von den Anhängern der endogenen Auffassung der multiplen Sklerose abgelehnt, wobei sie auf die Tatsache hinwiesen, dass die multiple Sklerose anatomisch, makroskopisch und mikroskopisch gegenüber vielen anderen Affektionen des Zentralnervensystems eine gut abgrenzbare und somit als solche auch durchaus charakteristische Erkrankung sei. Das mache es in hohem Masse unwahrscheinlich, dass der Erreger einer jeden der vorhergenannten Infektionen den gleichen charakteristischen anatomischen Prozess zu erzeugen imstande sein solle. Der Hauptvertreter dieser Anschauung war Strümpell. Er behauptete auch, dass dabei eine Verwechslung mit akuter disseminierter Myelititis vorliegen könne, die ähnliche Erscheinungen hervorrufe. Auch andere Autoren haben diese Anschauung unterstützt, wie Hoffmann, Klausner, Eduard Müller.

Die Strümpell'sche «Endogene Lehre» besagt uns noch, dass die multiple Sklerose keine exogene Affektion sei, sondern ein schon in der Anlage des Organismus vorbedingtes Leiden, etwa wie Syringomyelie und deren Vorstufe die Gliosis spinalis. Strümpell war geneigt, die multiple Sklerose für eine endogene Krankheit zu halten, für eine auf kongenitaler abnormer Veranlagung beruhende multiple Gliose. Verschiedene Missbildungen des Rückenmarkes und des Gehirns, die bei der Autopsie von multiplen Sklerotikern von manchen Autoren (Marburg, Oppenheim, Rennie) gefunden wurden, wurden im Sinne der Strümpell'schen Theorie mit der multiplen Sklerose in Zusammenhang ge-

bracht. Es wurden hochgradige Hypoplasien, Mikrogyrien des Gehirns, Hydromyelie, wie auch gelegentliche Kombination mit Entwicklungsstörungen anderer Organe, z. B. Halsrippen, Fingeranomalien beschrieben. So z. B. wurde auch von Bing ein Fall mit Polydaktylie, ein anderer Fall mit Syndaktylie und Schwimmhautbildung, und zwei andere Fälle mit kongenitaler Verkürzung der Daumenendglieder, beschrieben.

Bing, wie auch Curschmann haben sich anfangs zu ähnlichen Anschauungen bekannt. Bing sah in exogenen Noxen, sei es infektiöser, toxischer oder traumatischer Natur, ein «agent provocateur», ein «auslösendes Moment» für einen im Grunde genommenen endogenen Prozess. Später aber, nachdem die pathologisch-anatomischen wie auch die histopathologischen Kenntnisse vom materiellen Substrat dieses Leidens bedeutend vermehrt und sich verfeinert hatte, hat sich Bing mit grosser Wahrscheinlichkeit für einen chronisch-rezidivierenden Prozess entzündlicher Natur ausgesprochen. Besonders wichtig waren, als noch die Strümpell'sche Auffassung herrschte, die Untersuchungen über die Heredität und das familiäre Vorkommen der multiplen Sklerose. Die ältere Statistik Bergers fand bei etwa 10% hereditäre Belastung, hingegen fand die Röpersche Statistik immer mit Rücksicht auf den Umstand, dass er für die Belastung die verschiedensten Momente verantwortlich machte, 25% Belastete. Röper berichtete von zwei Brüdern, die an typischer multipler Sklerose erkrankten. Bing und Reese fanden die multiple Sklerose 2 mal bei zwei Geschwistern. Weiter hat Goldflam über familiäres Vorkommen der multiplen Sklerose in 10 Fällen berichtet. Bing, wie auch Pette sind der Meinung, dass man dem endogenen Faktor doch eine gewisse Bedeutung für das Zustandekommen der Krankheit zubilligen muss.

Die Seltenheit des familiären Auftretens soll nach Bing kein Gegenargument gegen das Vorkommen sein, denn selbst bei einer Organopathie, wie die Lateralsklerose, die nach der heutigen Auffassung rein endogen degenerativen Ursprungs ist, kann man die familiären Fälle geradezu an den Fingern abzählen. Andererseits aber tritt die relativ sehr grosse Verbreitung der multiplen Sklerose in einen bemerkenswerten Gegensatz zur unvergleichlich geringeren Frequenz aller derjenigen organischen Nervenkrankheiten, für die ausschliesslich endogene Faktoren verantwortlich zu machen sind. Andere Autoren sprachen sich gegen die endogene Theorie aus, und behaupteten, dass die Statistik viel zu wenig Fälle vorweisen kann, und dass andererseits die vielfach behaupteten multiplen Sklerose-Fälle keine typischen sind. Sie sind bloss identisch und scheinen mit der Krankheit bloss äusserlich zusammenzuhängen; wie Mar-

burg sich ausdrückte, stellen sie bloss eine heredo-degenerative Erkrankung dar.

Es wurde auch versucht, bei der multiplen Sklerose irgendwie konstitutionelle Momente zu finden, die für die Endogenität sprechen sollten. Dies konnte aber bloss in vereinzelten Fällen bestätigt werden. So z. B. hat auch Rennie und Latham einen Fall von Entwicklungsstörung im Rückenmark beschrieben, graue Substanz, Verlagerung von Strängen. Weisberg und Jugham beschrieben einen Fall von Hirnathrophie und bilateraler Pyramidendegeneration. Derartige Fälle kommen aber bei der relativen Häufigkeit der multiplen Sklerose zu selten vor als dass sie, wie manche Autoren sich ausdrücken, bestimmte Schlussfolgerungen in pathogenetischer Hinsicht gestatten würden. Borchart hebt besonders einen hohen steilen Gaumen, Prognathie, konfluierende Augenbrauen, wie auch eingesunkenes Sternum u. a. hervor. Es wurde auch von anderen Autoren beschrieben, dass die multiple Sklerose mit Vorliebe die hageren, schlanken Menschen, gewisse Gruppen von Asthenikern befällt. Die Breitwüchsigen, Emphysematösen und Fettleibigen wird man unter ihnen kaum oder nur selten finden können. Auch die zweifellos bestehenden Rassen- und Lokaldifferenzen in der Frequenz der multiplen Sklerose wurden von manchen Autoren in diesem Sinn gedeutet.

Auf Grund von Statistiken wurde festgestellt, dass die Krankheit in Amerika, insbesondere aber in Japan und China ganz auffallend selten, in Europa hingegen sehr häufig vorkommt. Marburg wies auf die Rassenverhältnisse der amerikanischen Fälle hin, die gegenüber den Engländern und den Deutschen zweimal weniger multiple Sklerose-Fälle aufweisen.

Allison versucht solche geographische Einflüsse auf schädigende Einwirkung des Trinkwassers zurückzuführen.

Die auffällige Häufigkeit der Zahnkaries bei der multiplen Sklerose, auf welche v. Wagner-Jauregg aufmerksam machte, wurde von einzelnen Autoren, z. B. Bass, aetiologisch herangezogen. So ergaben die statistischen Daten von 41 Patienten, dass bei einem Patient 1—10 Zähne, bei 22 Patienten 10—20 Zähne, bei 18 Patienten 20—30 Zähne fehlten. Es wurde besondere Bedeutung den Zähnen geschenkt, die chronische Veränderungen, periapikale Granulome und Pyorrhoe aufwiesen. Bass wies darauf hin, dass die abnorme frühzeitige und ausgebreitete Zahncaries gewisse konstitutionelle Eigentümlichkeiten zur Voraussetzung hat.

Pulay hebt auch die Häufigkeit heterosexueller secundärer Geschlechtsmerkmale in Fällen von multipler Sklerose hervor. Er findet eine gewisse sexuelle Inversität bei der Krankheit.

3. Den Infektionen wurden auch chemisch-toxische Noxen angereiht: Blei, Mangan, Schwefel, Quecksilber, Arsen. Von nicht metallischen Giften wurde das Kohlenoxyd erwähnt, da in mehreren Beobachtungen anamnestisch das Ueberstehen einer Kohlenoxydvergiftung verzeichnet wurde.

Oppenheim behauptet, dass man an erster Stelle der Polysklerotiker die Metallarbeiter setzen müsse. Vor allem betonte er, Saturnismus, aber auch Quecksilber-, Zinn- und Manganintoxikation können den Grund zu dieser Krankheit legen. Marburg hingegen betont, dass die Bleivergiftung komplikatorisch zur Infektion hinzutreten und die Krankheit verschlimmern kann, sonst aber aetiologisch kaum in Frage kommt. Das Blei sei ein Gift, dessen Wirkung nach Jahren auftritt.

Auch CO Vergiftung soll nach Löwy ein ähnliches klinisches Bild erzeugen, d. h. es treten anatomisch multiple herdförmige Läsionen (Erweichungsherde) und demgemäss auch ähnliche klinische Symptome auf. Auch das Leuchtgas kann klinisch ähnliche Veränderungen hervorrufen, wie die der multiplen Sklerose. Ein solcher Fall wurde von Hilpert angeführt, der typische frische Herde der multiplen Sklerose fand. Er meint, dass die Leuchtgasvergiftung eventuell auch bei der chronischen Form nicht die Ursache der Krankheit sei, aber eine Schädigung, die zur Progression Veranlassung gebe, darstellt.

Ein Zusammenhang von multipler Sklerose mit chronischen Vergiftungen wurde von Strümpell und seinen Schülern abgelehnt.

Wenn man früher, und zwar vor allem unter der Führung H. Oppenheims, chronischen Vergiftungen mit Schwermetallen eine ursächliche Bedeutung beimass, so wissen wir heute, wie Pette sich letztens äusserte, auf Grund der bei den genannten Vergiftungen vorkommenden histologischen Veränderungen, dass keinem der vielen unter diesem Gesichtswinkel mitgeteilten Fälle eine wirkliche Beweiskraft zukommt. Das Gleiche gelte auch für die Fälle, bei denen die ersten neuralen Symptome angeblich an einen elektrischen Schlag, an eine Kohlenoxydvergiftung oder anderen Gasen anschliessend sich entwickelten. Dieser früher vertretenen Auffassung sei in gleicher Weise die These gleichzusetzen, dass die multiple Sklerose die Folge einer Auswirkung eines innerhalb des Organismus entstandenen Toxins ist. Ein starker Anhänger dieser Toxinlehre ist heute Hassin.

Die traumatischen Schädigungen spielten früher bei den exogenen Ursachen der multiplen Sklerose eine grosse Rolle. Man nahm an, dass sie an und für sich das Leiden verursachen. In den in der Literatur beschriebenen Fällen handelt es sich um Sturz vom Pferde,

Fall auf den Rücken, Sturz von einer Leiter, Fall auf das Gesäss usw. Man nahm an, dass den zeitlichen Verhältnissen eine sehr grosse Rolle bei der Entstehung der Krankheit zukommt. Eine Latenzzeit ungefähr von $^1/_4$—$^3/_4$ Jahr nach dem Unfall wurde für die Entstehung der Krankheit postuliert.

So ungefähr äusserten sich Stiefler, v. Schnaizer und Hoesslin. Hoesslin billigte dem Trauma, sowie Erkältungen und langdauernden Abkühlungen, Schwangerschaften, Wochenbetten wie auch seelischen Erregungen, eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der multiplen Sklerose zu. Die Krankheit könne sich aus voller Gesundheit im Anschluss an ein Trauma entwickeln. Es sind nicht die schweren Traumen, wie er sich äusserte, sondern mehr allgemeine Erschütterungen.

Mönkenmöller dagegen betonte, nach Sichtung seiner Kriegsfälle, dass die Kriegsverletzungen und der Kriegsunfall keinen Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der Krankheit haben. Er gibt unter 3844 Krankheitsfällen nur 19 Fälle mit multipler Sklerose an. Dabei ergab sich, dass bei manchen die Krankheit schon vorher Erscheinungen geboten hat oder, dass sie schon vorher komplikatorisch erkannt waren. Aehnlich äusserte sich Wilson. Er findet unter 900 Fällen in den Jahren 1916—1918 nur 2 Patienten mit multipler Sklerose. Er lehnte deshalb das Trauma als auslösende Ursache ab, billigte ihm aber eine verschlimmernde Wirkung zu, wobei er bemerkte, dass es neben spontanen Remissionen auch spontane Exarcebationen gebe.

In tödlich verlaufenden Kriegsfällen fand man manchesmal neben ganz frischen auch ältere Herde. Steiner nahm daher an, dass es sich um eine akute Exarcebation eines alten Leidens handelt. Diese Auffassung wurde durch die entzündliche Entstehung in den Hintergrund geschoben.

Die Bedingungen unter welchen überhaupt eine Möglichkeit eines Zusammenhanges von Trauma und multipler Sklerose erörtert werden kann, sind nach Marburg folgende: 1.) Direkte Schädigung der knöchernen Hüllen des Nervensystems oder Erschütterung derselben, 2.) Ausschluss jeder andern Ursache, 3.) Nachweis völliger Gesundheit vor dem Unfall, 4.) und Nachweis eines zeitlichen Zusammenhanges zwischen dem Auftreten der ersten Erscheinungen des Leidens und dem Unfall. Die Schädigung oder Erschütterung der knöchernen Hülle des Nervensystems kann durch einen Hechtsprung ins Wasser erfüllt werden, oder auch durch einen Absturz aus 2 Meter Höhe, und dann zum Ausbruch der Krankheit führen. Viele Autoren äusserten sich dagegen und behaupteten, dass ein solcher Sprung aus 2 Meter Höhe bloss die Krankheit aus ihrer Latenz er-

wecken kann, während andere sich auch für eine Prädisposition aussprachen.

Bing äusserte sich im Jahre 1926 in Bezug der Trauma; dass eine Annahme einer Auslösung der multiplen Sklerose vor allem von der adäquaten Natur des Traumas abhängig gemacht werden muss. Es kann sich nur um solche Fälle handeln, die 1.) durch ihre Intensität, 2.) durch ihre Lokalisation und 3.) durch die sich unmittelbar an das Trauma anschliessenden Symptome als geeignet ausweisen, eine Gewalteinwirkung auf Gehirn und Rückenmark ausgeübt zu haben.

Die Krankheit könne einen hochgradigen Impuls erhalten, wobei einer solchen äusseren Gewalteinwirkung die Rolle einer auslösenden «wesentlichen Teilursache» zuerkannt werden müsse, sei es im Sinne einer Intensifizierung bereits ausgebildeter klinischer Symptome, oder (bei der in Schüben sich entwickelnden Verlaufsform), die Provokation einer derartigen progressiven Krankheitsphase.

Die ältere Angabe von J. Klausner über die Häufigkeit der traumatischen Entstehung der multiplen Sklerose besagt uns, dass unter 126 Fällen, elfmal verschiedenartige Verletzungen als Ursachen und in 8 Fällen als Verschlimmerung der Krankheit notiert waren. Maschmeyer bezifferte die Möglichkeit eines aetiologischen Zusammenhanges mit dieser Krankheit auf 5—10% sämtlicher Erkrankungen an multipler Sklerose. Bei Hoffmann und Berger ist die Zahl höher: 9—10%.

Auch Durchnässungen und Erkältungen galten immer als wichtige Ursache dieses Leidens. Finkelnburg vertritt die Auffassung, dass jede intensive Abkühlung der Körperoberfläche unter besonderen Umständen, vor allem bei individueller Ueberempfindlichkeit gegen Kälte, die Funktion des Gehirns und Rückenmarkes zu schädigen vermag. Dadurch soll die Widerstandsfähigkeit des Nervensystems gegenüber Krankheitserregern oder Toxinen vorübergehend so wesentlich herabgesetzt sein, dass auf diesem Wege die Abkühlung als Hilfsursache bei der Auslösung oder Verschlimmerung infektiöser und toxischer Hirn- und Rückenmarksleiden mitwirkt. Er behauptete, dass zwischen der multiplen Sklerose und der Erkältung ein enger zeitlicher Zusammenhang bestände. Auftreten von Beschwerden und Symptomen höchstens 3—4 Wochen nach der Einwirkung, gestatte uns die Annahme der Auslösung, Auftreten von Beschwerden unmittelbar, d. h. nach Stunden oder einigen Tagen nach der Erkältung, diejenige einer Verschlimmerung der Krankheit durch die Abkühlung.

Stoevesand und Rilke gaben auch elektrische Unfälle als Ursache an. Auf Grund der gefundenen histologischen Veränderungen der Gewebe im Gehirn und Rückenmark, Gewerbszer-

reissungen, Zerstörung von Nervenzellen, Blutaustritt in die Gewebe, wurde als erste Veranlassung zur Entstehung der multiplen Sklerose angenommen, dass sich um die kleinen Verletzungsherde herum der Prozess der Sklerose entwickle. Es wird deshalb für wahrscheinlich gehalten, dass elektrische Schläge durch die Gewebsverletzungen, die sie im Zentralnervensystem verursachen, den Ausgangspunkt für die Entwicklung der Erkrankung schaffen können.

Psychische Störungen infolge der vasomotorischen Schädigungen haben auch einen Platz in der Aetiologie der multiplen Sklerose gefunden. In den Beobachtungen von Dimitz spielen neben den erwähnten Ursachen auch die seelischen Erregungen eine sehr grosse Rolle.

4. Die alte infektiöse Theorie der multiplen Sklerose kehrte nach längerer Zeit wieder zurück, indem sie aber nicht wie früher verschiedenartige Ansteckungen verantwortlich machte, sondern in Form einer besonderen Infektion, deren Erreger von vielen Autoren gesucht worden ist. Es wurden Ueberimpfungen auf Tiere, Kulturversuche und mikroskopische Untersuchungen, Blut, Liquor und Organanstriche, sowie frische und ältere Herde aus Gehirn und Rückenmark untersucht; diese Forschungen konnten aber leider nicht die Art des Erregers und das eigentliche Wesen einer derartigen nur vermuteten Infektion feststellen.

Viele Autoren, Marburg, Oppenheim, besonders Siemerling betonten, dass das klinische Bild, wie vor allem der Charakter der pathologisch-anatomischen Veränderungen fast eindeutig für eine äussere Noxe, wahrscheinlich infektiöser Natur, spreche.

Im Jahre 1917 konnten Kuhn und Steiner nicht nur in 4 Fällen durch intraperitoneale und intraokulare Impfungen auf Kaninchen und Meerschweinchen direkt und zum Teil nach mehrfachen Tierpassagen eine schwere mit Lähmungen einhergehende Erkrankung experimentell hervorrufen, sondern sie konnten sogar regelmässig bei den Tieren eine Spirochaete finden. Diese Tatsache gewann einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit, dass die Infektion der Kaninchen durch die Impfung derselben mit dem Blut und Liquor an multipler Sklerose erkrankten Menschen erzielt wurde, und dass damit der Krankheitserreger übertragen wurde. Dieser ultramikroskopische sichtbare Erreger, dessen grosse Aehnlichkeit mit der Weilschen Spirille des infektiösen Ikterus hervorgehoben wurde, wurde anscheinend in dem Nervensystem von multiplen Sklerotikern gefunden. Die Grösse des Erregers schwankte oft, den Durchmesser eines roten Blutkörperchens des infizierten Tieres um das Doppelte und mehr überschreitend. Manchesmal liess sich an einem Ende ein lichtbrechender Knopf oder ein geisselartiger Fortsatz nachweisen. Neben auffallend starren Formen fanden sich auch

geschlängelte. Die Enden waren nicht, wie bei der Weilschen Krankheit zugespitzt, die Bewegungen waren wurmartig und langsam. Dieser Erreger wurde als «Spirochäte argentinensis» später als «Spirochäta myelophthora» (Markzerstörerin) bezeichnet. Kuhn und Steiner behaupteten, dass er mit grosser Wahrscheinlichkeit für die Entstehung der Krankheit verantwortlich zu machen sei. Ausser Kuhn und Steiner gelang es noch in einzelnen Fällen Siemerling, Buscher, Speer bloss im Dunkelfeld, nicht im Schnittpräparat die Spirochäten festzustellen. Kalberlah gelang es bei zwei relativ frischen Fällen von multipler Sklerose durch Ueberimpfung von Liquor und Blut auf Kaninchen in einem Fall ein mit Lähmungen einhergehendes Krankheitsbild zu erzeugen, wobei noch zu Lebzeiten des Tieres eine Spirochäte im Blut gefunden wurde, in einem anderen Fall gelang es ihm im Gewebe der Leber die Spirochäta nachzuweisen. Viele Autoren aber konnten diesen Erreger nicht finden und behaupteten, dass die meisten Fälle multipler Sklerose-Kranker an andersartigen Infektionen sterben, z. B. an Pyelocystitis, Dekubitalgeschwüre, Aspirationspneumonien und dass dabei die verschiedenartigsten Mikroorganismen, auch die Spirochäten, die in mannigfachen Formen in der Mundhöhle vorkommen, in die inneren Organe gelangen und in krankhaft verändertem Gewebe haften können. Von bakteriologischem Gesichtspunkte aus wurde betont, dass bei Dunkelfeldbeleuchtung im Blut und Gewebsemulsionen ultramiskopische Gebilde sichtbar werden können, die wahrscheinlich aus alterierten Erythrozyten stammen und Spirochäten ähnlich aussehen. Ferner hat auch Steiner die Vermutung ausgesprochen, dass die multiple Sklerose durch den Biss einer Zecke Jxodes Ricinius, übertragen werden könne. Viele seiner Patienten wie auch solche Hauptmanns, Schultzes gaben in der Anamnese solche Zeckenbisse an. Heute, wie Pette und viele andere Autoren meinen, können wir die Steinersche Theorie als erledigt betrachten.

Unter den vielen Teilnehmern an der Jagd nach dem Erreger war auch Miss Chevassut, die im Jahre 1930 ihre Untersuchungen veröffentlichte. Sie konnte mit Hilfe einer bestimmten Kulturmethode, bei der die Verwendung sogenannter Hartleyscher Brühe, eines Extraktes aus Ochsenherz und Schweinspankreas, die Hauptrolle spielten, kugelige Mikroorganismen von weniger als 0,02 Durchmesser aus dem Liquor multipler Sklerotiker reinzüchten, die bei anderen Nervenkrankheiten vermisst wurden. Diese Mikroorganismen wurden als «Sphaerula insularis» bezeichnet. Sie stellten sich als kleine, rundliche Gebilde, ähnlich einem weissen Scheibchen in dessen Mitte sich ein schwarzer Punkt befand, dar. Am ersten Tag sollen diese Gebilde neben häufig festzustellenden kleinen Gra-

nula vereinzelt im Nährboden anzutreffen sein, nach 24 Stunden kommt es zu Kolonienbildung, die am 3.—4. Tage sich weiterhin ausdehnen; gleichzeitig beginnen die Konturen unscharf zu werden, um allmählich einem vollständigen Zerfall Platz zu machen. Ihre Untersuchungen ergaben so von 188 verarbeiteten Fällen 176 das gleiche Resultat. Ihre Experimente gingen von der Annahme aus, dass der multiplen Sklerose ein infektiöses Agens zugrunde liegen müsse. F. Georgi und Fischer fanden auch ähnliche Gebilde, aber ihr Nachweis beschränkte sich nicht nur auf Fälle von multipler Sklerose. Damit wurde von ihnen erwiesen, dass auch die Sphaerula keine spezifische Bedeutung hat.

Die Tuberkulose und Lues wurden auch mit der multiplen Sklerose in Zusammenhang gebracht. Es wurde mit der Kulturmethode von Löwenstein bei einer grössern Zahl von multiplen Sklerotikern aus dem Blute säurefeste Stäbchen gezüchtet, die einen solchen Zusammenhang als bestehend vermuten liessen. Löwenstein selbst fand unter 40 Fällen von multipler Sklerose 17 mal säurefeste Bazillen im Blut, nur in 7 Fällen, wie er sich äusserte, konnte die Möglichkeit angenommen werden, dass sie aus der Lunge stammen.

Gerhartz, der Hauptvertreter der tuberkulo-toxischen Theorie, betont von vornherein, dass kein einziger seiner Fälle einen aktiven Lungenprozess zeigte, weist aber auf die Analogie mit den tuberkulösen Jritis, Keratitis und anderen Tuberkuloseherden des Auges hin, bei welchen ebenfalls bei ausgezeichnetem Allgemeinbefinden und völligem Freisein von banaler Organtuberkulose eine positive Blutreaktion festgestellt wurde. Es handle sich eben, wie er meint, um eine tuberkulo-toxische Erkrankung, also einen Krankheitsprozess, bei welchem die Tuberkelbazillen das Zentralnervensystem nicht als primärer Tuberkuloseinsult treffen, sondern bereits einen allergischen Zustand vorfinden, was dann zu den spezifischen Veränderungen des Nervengewebes führt. Von 22 Fällen reagierten nur 5 Patienten negativ im Blut. Von diesen letzteren aber wiesen 3 Patienten eine positive Rektion im Liquor auf und die anderen waren vorher tuberkulös erkrankt gewesen.

Ahrigsmann behauptet, dass die multiple Sklerose in ähnlichem Verhältnis zur Tuberkulose stehen könnte wie Tabes und Paralyse zur Lues, also «Metatuberkulose».

Dagegen sprechen jedoch die Untersuchungen von Friedmann, Katz und Rabinovitz, indem sie die Löwenstein'schen Befunde wie auch die serologischen nicht bestätigen konnten.

In der Literatur finden wir auch viele multiple Sklerose-Fälle, bei denen anamnestisch Lues angegeben wurde, auch bei denen bloss Blut-, Liquoruntersuchungen ein für Lues entsprechendes Resultat, auch solche Fälle die nur klinische Hinweise auf überstandene Sy-

philis wie Pupillenstörung, Areflexie, tabiforme Erscheinungen und die sehr grosse Schwierigkeiten an die Diagnose stellten. Die Arbeiten von Pollak ergaben 60 Fälle bei denen die Lues amnestisch erwähnt war. Nach seiner Ansicht ist es sehr schwer, die Zeit zwischen der Infektion und dem Ausbruch der Krankheit sicher zu stellen. Ungefähr wäre das zwischen 1—2 Jahren. Der positive Blut- und Liquor-Wassermann-Befund, wenn auch nicht übermässig häufig, wurde doch sicher bei Fällen der multiplen Sklerose gefunden, so z. B. von Bing, Nonne u. a. Autoren. Auch der Einfluss des Quecksilber-, beziehungsweise Salvarsantherapie bei der multiplen Sklerose wurde von verschiedenen Autoren benutzt, um die luetische Genese zu erweisen.

Eine neue Richtungslinie in dieser Frage wurde von Wolf eingeschlagen insofern, dass beide Krankheiten, die Lues und multiple Sklerose, sich überschneiden könnten. So konnte er nachweisen, dass in einem seiner Fälle die multiple Sklerose während des secundär luetischen Stadiums begann. Zwei Jahre später war jene Affektion ausgebildet. Später heilte die Lues ab, aber die multiple Sklerose schritt weiter. Unter den Auffassungen des Zusammenhanges von Lues und multipler Sklerose konnten drei Varianten festgestellt werden. Bei der ersten handelte es sich in den betreffenden Fällen in Wirklichkeit um Lues cerebrospinalis. Diese imitiert einfach das klinische Bild der multiplen Sklerose. Zweitens handelt es sich um Fälle von multipler Sklerose mit einzelnen sonst vorwiegend bei der Lues gefundenen Symptomen, ohne dass diese aber eine erkennbare Rolle spielt. Die dritte Form ist die, bei der sich Lues und multiple Sklerose offenbar überschneiden und beide sich in irgend einer Weise bei der Krankheit zum Ausdruck bringen. Die ätiologische Beziehung der beiden Krankheiten wurde von vielen Autoren als zweifelhaft betrachtet.

In der Zeit, in welcher die epidemische Enzephalitis herrschte, sah man, dass mit dem gehäuften Auftreten der postinfektiösen diffusen Enzephalomyelitiden nach Influenza, Masern, Varizellen auch das Krankheitsbild der akuten multiplen Sklerose häufiger zur Beobachtung kam. Das Krankheitsbild wurde in fast allen Ländern, in denen die multiple Sklerose als landläufige Krankheit vorkommt, innerhalb der genannten Zeit gehäuft beobachtet, nicht aber in jenen Ländern, wo die multiple Sklerose ausserordentlich selten zu sein scheint. Auch zeigte sich, dass die multiple Sklerose im Aufbau ihres Prozesses weitgehende Aehnlichkeit nicht nur mit dieser Enzephalitis, sondern auch mit anderen enzephalomyelitischen Prozessen aufweist. Diese Tatsache war für viele Autoren massgebend, den Erreger der multiplen Sklerose als ein virus anzunehmen, das biologisch dem Erreger einiger enzephalomyelitischen Krankheitsformen nahesteht,

zu mindestens mit ihm gruppenverwandt ist. Diese Theorie wurde von Pette u. a. unterstützt. Heute aber, wie Pette selbst sich äussert, verliert diese Theorie immer mehr an Wahrscheinlichkeit, da ja alle Versuche, die Krankheit auf das Tier zu übertragen, gescheitert sind. Ausserdem spreche noch dagegen, dass wir keine Viruskrankheit kennen, die anatomisch auch nur irgendwie der multiplen Sklerose vergleichbar wäre, ferner auch dass der Ausbreitungsmodus des auslösenden Agens für beide Kategorien von Krankheiten grundverschieden ist: bei den Viruskrankheiten der Weg entlang den Nervenfasern, bei der multiplen Sklerose der Weg durch die Blutgefässe. Es spricht somit alles dafür, dass wir es bei diesen Krankheitsformen, die in sich schon durch ihr anatomisches Substrat eine Sonderstellung im System der neuralen Krankheiten einnehmen, mit einem ätiologisch und pathologisch andersartigen Prozess zu tun haben.

5. Zu den allerneusten Forschungen in der pathogenetischen Auffassung der multiplen Sklerose gehören die Untersuchungen bezüglich des chemischen Geschehens im Organismus dieser Kranken, das nach vielen Richtungen als abnorm zu bezeichnen ist, und uns die Vermutung nahe legt, dass die Quelle der Krankheit weit mehr im Bereich der Intoxikation als der Infektion zu suchen ist.

Brickner schenkt autointoxikatorischen Faktoren eine grosse Bedeutung für die Entstehung der multiplen Sklerose. Nach der Meinung dieses Autors enthält das Blutserum bei dieser Krankheit eine Lipase, die von der bei Gesunden zu findenden verschieden sei und am Rückenmark der Ratte eine Myelinolyse zu bewirken scheine. Der Nachweis dieser Lipase wurde geführt durch die titrimetrische Feststellung einer Vermehrung der Säureproduktion im Plasma und Serum bei multipler Sklerose und nach deren Einwirkung auf eine Lecithinemulsion unter verschiedenen Bedingungen. Er konnte auch durch seine weitere Untersuchungen bestätigen, dass das Blut bei multipler Sklerose eine anormale lipolytische, wahrscheinlich lipasische Aktivität besitze. Dieses wurde gefolgert aus dem andersartigen Verhalten der Multiplesklerosen, verglichen mit Kontrollseren von Gesunden und von anderen Nervenkrankheiten. Sehr viele Autoren bestätigen die Ergebnisse von Brickner und vermuten einen Zusammenhang der in Frage kommenden chemischen Veränderungen mit Funktionsstörungen der Leber, da nach experimenteller Leberschädigung, durch Unterbindung der Gallen- oder Pankreasgänge, myelolytische Substanzen im Blute auftreten sollen. J. Hallervorden nimmt einen myelinschädigenden Stoff an, lässt aber die Frage offen, ob es sich um ein Stoffwechselprodukt oder mikropisches Toxin handle. Auch Pette weist darauf hin, dass es hier analog, wie bei allergischen Vorgängen, zu einer Erweiterung von Kapillaren und

Präkapillaren an verschiedenen Stellen des Zentralnervensystems kommt und damit zu einer Stase, beziehungsweise Prästase des Blutes. Er lässt aber die Frage offen, ob auf diese Weise etwaigen im Blut gespeicherten Toxinen oder lipolytischen Fermenten infolge Schädigung des Gefässendothels und damit der Blut-Hirnschranke die Möglichkeit zum Durchtritt eines Gewebes gegeben ist, oder ob es durch eine akute Ernährungsstörung infolge einer veränderten Blutzirkulation erst zur Bildung lipolytischer Fermente kommt.

Weinberg glaubt, dass die multiple Sklerose verursacht wird durch die Unfähigkeit der Myelinhüllen zu der normalen, wegen der Abnutzung erforderlichen Regeneration, da das hierfür notwendige Lipoid durch eine Lipase oder ein Toxin zerstört wird, und erklärt die Erfolge seiner intraspinalen Lecithineinspritzungen damit, dass das eingespritzte Lecithin dieses Toxin neutralisiert und dadurch wieder eine normale Regeneration ermöglicht wird.

Auch Störungen im Chemismus des Magens werden von Dattner als ursächlichen Faktor in der Entstehung der multiplen Sklerose angeschuldigt. Dattner konnte feststellen, dass 37% seiner Patienten anazid sind oder eine Hypazidität mit Werten unter 10 freier HCl besassen. Neben diesen Sekretionsstörungen konnte er auch Blutveränderungen der Patienten feststellen, welche er als Grenzbefunde im Sinne der hyper- oder hypochromen Anaemie bezeichnet. So ergibt sich nach Dattner die Annahme, dass wir bei einer Gruppe von Kranken mit multipler Sklerose, bei welcher sich Achylie oder Hypazidität vorfindet, einen Prozess vor uns hätten, den wir etwa der funikulären Myelose bei perniziöser Anaemie oder achylischer Chloranaemie gleichzustellen haben, und bei welchem das Mangelprinzip, wie es heute die Lehre von der Perniziosa und hypochromen Anaemie beherrscht, von entscheidender Bedeutung ist. Die Untersuchungen von Salomon, Putnam u. a. führten zur Annahme, dass die multiple Sklerose eine Krankheit sei, welche durch multiple kleine venöse Thromben im Zentralnervensystem hervorgerufen würde. Die Autoren haben die Blutgerinnungszeit der multiplen Sklerotiker bestimmt und dabei eine gesteigerte Labilität derselben festgestellt. Die Gerinnungszeit sinkt bei Patienten mit multipler Sklerose nach subkutaner Adrenalin und intravenösen Typhusvakzine-Infektionen deutlicher und für längere Zeit als bei normalen. Die Autoren sind dann den Ursachen dieser gesteigerten Labilität nachgegangen, sie haben Na, Cl, Ca, Phosphor, Fluorin, Albumin, Globulin, Gesamtstickstoff, arteriellen und venösen Sauerstoff und das Prothrombin bestimmt und alles in normalen Grenzen gefunden, nur der Gehalt in Blutfibrin war erhöht, was offenbar auf einen Leberschaden, möglicherweise auf eine Fettstoffwechselstörung zu beziehen wäre.

6. Zu den allerneusten Thesen gehört die von Schaltenbrand; das explosionsartige Auftreten von Herden an zahlreichen Stellen des Zentralnervensystems um erweiterte kleinste Gefässe mit dem entsprechenden kennzeichnenden histologischen Substrat hat Schaltenbrand mit der Entstehung gewisser Ekzeme und Exantheme verglichen. Auf diese Weise kam er zur Annahme einer allergischen Reaktion und eines unspezifischen neuroektodermalen Reaktionstypus zur Erklärung des anatomischen Substrats.

Zusammenfassung.

Die Wandlungen der pathogenetischen Auffassung der multiplen Sklerose können nach obigen Ausführungen in folgender Einteilung der verfochtetenen Thesen ihren Ausdruck finden:

1.) Endogene Theorien (Anlagefehler, genotypische Faktoren).

2.) Exogene Theorien genereller Art (Auswirkung beliebiger toxischer, mechanischer, thermischer, elektrischer, psychischer etc. Noxen).

3.) Infektionstheorien:

a) unspezifisch (neuerdings im Sinne der «focal infection»);

b) spezifisch: «Spirochaete myelophthora»,
«Sphaerula insularis»,
«Metatuberkulose»,
Virus-Theorie

4.) Biochemische Theorien:

a) «Myelolytische Lipasen» und Aehnliches,

b) Veränderungen des Magensaftes und des Blutes, (mit Beziehungen zu den funikulären Myelosen etc.)

c) Veränderungen der Blutgerinnung (mit Beziehungen zu multipler Thrombenbildung im Zentralnervensystem).

5.) Allergische Theorien.

Herrn Professor Dr. Bing, Basel, danke ich vielmals für die Erteilung seines Votums.

Literatur:

1. Bauer J. Die konstitutionelle Disposition zu innern Krankheiten. 2. Auflage. Multiple Sklerose.
2. Bing R. Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 5. Auflage, 1937.
3. Bing R. Die multiple Sklerose einst und jetzt. Tatsache und Fragestellungen. Schweiz. med. Wochenschrift, Nr. 47, 48, 1932.
4. Calvary E. Inaugural-Dissertation, Basel 1937. Zur Frage des Lipoid-Gesamtphosphatid- und Lecithingehalts des Plasmas bei multipler Sklerose.
5. Dattner B. Wiener klinische Wochenschrift, 1937, Nr. 3. Zur Pathogenese der multiplen Sklerose.
6. Georgi, Fischer. Archiv für Psychiatrie, 1931, Bd. 95. Zur Frage der Aetiologie der multiplen Sklerose.
7. Kalberlah F. Deut. med. Wochenschrift, 1921, Nr. 4. Zur Aetiologie der multiplen Sklerose.
8. Long. Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1923, Nr. 5. Die multiple Sklerose und ihre Aetiologie.
9. Marburg O. Handbuch der Neurologie, herausgegeben von Bumke und Foerster, Bd. 13, 1936.
10. Oppenheimer. Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 4. Auflage, Bd. I.
11. Pässler. Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1932, Bd. 126, H. 5/6. Ueber Beziehungen zwischen Erkrankungen des Nervensystems und unspezifische chronische Infektionen.
12. Pette H. Münchner medizinische Wochenschrift, 1938, Nr. 47. Die heutige Auffassung vom Wesen der multiplen Sklerose.
13. Pette H. Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1928, Bd. 105, H. 1—4. Ueber die Pathogenese der multiplen Sklerose.